



(52)

Deutsche Kl.: 30 h, 2/36

Best Available Copy

(10)

Offenlegungsschrift 2021 453

(11)

Aktenzeichen: P 20 21 453.3

(21)

Anmeldetag: 2. Mai 1970

(22)

Offenlegungstag: 2. Dezember 1971

(33)

Ausstellungsriorität: —

(30)

Unionspriorität

(32)

Datum:

—

(33)

Land:

—

(31)

Aktenzeichen:

—

(54)

Bezeichnung: Antidote gegen N-Loste und N-Lost-Derivate und Mittel gegen ionisierende Strahlen

(61)

Zusatz zu:

—

(62)

Ausscheidung aus:

—

(71)

Anmelder:

Merck Patent GmbH, 6100 Darmstadt

Vertreter gem. § 16 PatG: —

(72)

Als Erfinder benannt. Antrag auf Nichtnennung; Joos, Alfred, Dr., 6100 Darmstadt

Benachrichtigung gemäß Art. 7 § 1 Abs. 2 Nr. 1 d. Ges. v. 4. 9. 1967 (BGBl. I S. 960): —

E. Merck
Darmstadt

6. April 1970

2021453

Antidote gegen N-Loste und N-Lost-Derivate
und Mittel gegen ionisierende Strahlen

Es ist bekannt, daß N-Lost (= N,N,N-Tris-(2-chloräthyl)-amin =HN3) sowie einige seiner Derivate, insbesondere Alkyl-bis-(2-chloräthyl)-amine wie N,N-bis-(2-chloräthyl)-äthylamin (HN1), N,N-bis-(2-chloräthyl)-methylamin (HN2) oder auch N,N-bis-(2-chloräthyl)-amin (nor NH2) stark giftige Substanzen sind.

Es wurde bereits über cancerogene, mutagene und teratogene, cancerostatische, immunosuppressive, anticholinergische und antibiotische Wirkungen dieser Substanzen berichtet. Die Wirkung dieser Giftstoffe wird auf eine Alkylierungsreaktion zurückgeführt, die sich auf Verbindungen mit freien Mercapto-, Phosphorsäure-, Amino- oder Carboxylgruppen erstreckt.

Als Antidote bei Vergiftungen mit diesen Verbindungen sind bisher Cysteamin, L-Cystein, AET (S-(2-Aminoäthyl) isothiuroniumbromid-hydrobromid), L-Glutathion, Thioharnstoff, BAL (Dimer-caprol), DL-Penicillamin, L-Homocysteinthiolacton, Na-Thiosulfat, Serotonin und Serotoninantagonisten, Antihistaminica, Catecholamine sowie einige endokrine Wirkstoffe verwendet worden.

Die prophylaktische und insbesondere die kurative Wirkung dieser Verbindungen ist jedoch noch nicht befriedigend. Die Literatur verzeichnet keinen höheren Dosisreduktionsfaktor als 2 gegenüber N-Methyl-Lost.

Es wurde nun gefunden, daß eine Reihe bisher noch nicht als Antidote geprüfter Substanzen mit erheblich besserem Erfolg bei Vergiftungen mit diesen Verbindungen als Antidote eingesetzt werden können. Diese Verbindungen besitzen darüberhinaus eine starke Schutzwirkung gegenüber ionisierenden Strahlen, insbesondere Röntgenstrahlen.

Gegenstand der Erfindung sind somit Antidote gegen N-Loste und Derivate sowie Mittel gegen ionisierende Strahlen, die dadurch gekennzeichnet sind, daß sie als wirksamen Bestandteil mindestens eine der folgenden Verbindungen enthalten:

- a) 1,3,4-Thiadiazol-dithiol-(2,5)
- b) 1,2,4-Triazolthiol-(3)
- c) 3,3-Dimercapto-2-cyan-acrylamid, Dinatriumsalz
- d) 3,5-Dimercaptoisothiazol-4-carbonsäureamid, Dinatriumsalz
- e) Dikalium-2-äthoxycarbonyl-2-cyanäthylendithiolat-(1,1)
- f) Dikaliumcyaniminomethandithiolat
- g) Kalium-N-thiazolyl-(2)-dithiocarbaminat
- h) 1,2,4-Triazolthiol-5
- i) Natrium-N,N-dimethyl dithiocarbaminat

Gegebenenfalls können auch jeweils andere Alkalosalze als die genannten verwendet werden; grundsätzlich kommen neben den Na-Salzen auch die Ammonium- oder Lithiumsalze oder auch Kaliumsalze in Betracht.

Diese Verbindungen selbst sind bekannt oder können nach literaturbekannten Verfahren hergestellt werden. Sie können grundsätzlich einzeln oder im Gemisch eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäß wirksamen Verbindungen wurden in chemokinetischen Modellversuchen (Alkylans-Alkylandum-Reaktionen) als Antidote getestet. Grundsätzlich kommen hier Verbindungen in Betracht, die eine freie, nucleophile Thiolgruppe besitzen. Die Nucleophilie der Mercaptoverbindungen beruht hauptsächlich auf der starken Elektronenverschiebarkeit im Bereich der Valenzelektronenorbitale des Schwefelatoms, auf dem Protonograd der SH-Gruppe und einiger weiterer, intramolekularer Induktionseffekte, die die beiden vorgenannten Parameter beeinflussen. Die systematischen Untersuchungen über relative Reaktionsaffinitäten solcher Alkylans/Alkylandum Reaktionen verfolgen das Ziel, Verbindungen mit stärkeren Nucleophilen aufzufinden, als sie zelleigene Substanzen besitzen.

Als Alkylans sind neben N,N,N-Tris-(2-chloräthyl)-amin-hydrochlorid auch die Hydrochloride von N,N-bis-(2-chloräthyl)-methylamin und N,N-bis-(2-chloräthyl)-amin eingesetzt worden. Als Bezugssubstanzen wurden auch bisher für solche reaktionskinetischen Untersuchungen eingesetzte organische Mercaptoverbindungen verwendet, insbesondere Cysteamin-hydrochlorid, L-Cystein-hydrochlorid und L-Glutathion. N,N,N-Tris-(2-chloräthyl)-amin durchläuft während der Spontansequenz in phosphatgepuffertem wässrigem Milieu bei pH 7,2 bis zum Endprodukt N,N,N-Tris-(2-hydroxyäthyl)-amin 3 Aziridiniumstufen und 3 Ringöffnungsreaktionen. Die Geschwindigkeitskonstanten der Intermediärreaktionen sind vorerst nicht gemessen worden. Allerdings verläuft mit dieser Verbindung unter den eingehaltenen Reaktionsbedingungen die zu bestimmende Gesamtalkylans-Verbrauchs-Kinetik zu schnell, um Kinetiken von Alkylans/Alkylandium Reaktionen mit hinreichender Genauigkeit zu erfassen. Im Vergleich zu dieser Spontanreaktionssequenz verlaufen diejenigen von N,N-bis-(2-chloräthyl)-methylamin und N,N-bis-(2-chloräthyl)-amin viel langsamer. Diese Verbindungen durchlaufen aber beide nur 2 Aziridiniumstufen und zwei Ringöffnungsreaktionen.

Die NBP-Reaktion (NBP = (p-Nitrobenzyl)pyridin) auf Alkylantien wurde nach der Methode von Friedman et al., Analytical Chemistry, Band 33, Seiten 906 - 910, (1961) durchgeführt. Das NBP Reagenz wird in der Siedehitze bei pH 4,6 während 20 Minuten zur quartären Pyridinium-Verbindung umgesetzt, die nach dem Abkühlen unter Alkalisierung durch Protonenverlust in eine stark blau-violett gefärbte Hybridform übergeht. Diese wird in Äthylacetat aufgenommen und bei 546 nm photometriert.

Die untersuchten Alkylantien wurden als 10^{-2} M-Lösungen in 0,2M Phosphatpuffer vom pH 7,2 bei 0°C gelöst. Es wurden jeweils Aliquote zur Analyse der Nullwerte entnommen, auf 25°C erwärmt und bei dieser Temperatur gehalten. Zur Analyse der Zeitwerte wurden ebenfalls Aliquote entnommen und auf 0°C abgekühlt. Alle bei dieser Temperatur aufbewahrten Aliquote wurden zum Schluß des Kinetikansatzes gemeinsam mit dem Reaktionsgemisch der NBP-Reaktion analysiert. Ein Ansatz ohne Alkylandum-Zugabe lief jeweils mit. Aus der Anfangskonzentration an Gesamtalkylans und der Gesamtalkylanskonzentration zu den Entnahmzeiten läßt sich die Verbrauchskinetik in bekannter Weise berechnen. Aus der folgenden Tabelle I geht die Affinität K der getesteten Verbindungen zum Alkylans hervor. L-Cystein wurde als Bezugs-Substanz gewählt.

TABELLE I

Verbindung	$K \times 10^{-3} \text{ sec}^{-1}$
L-Glutathion	35
L-Cystein-hydrochlorid	34
1,3,4-Thiadiazol-dithiol-(2,5)	67
1,2,4-Triazolthiol-(3)	65
3,3-Dimercapto-2-cyan-acrylamid, Dinatriumsalz	50
3,5-Dimercaptoisothiazol-(4)-carbon- säureamid, Dinatriumsalz	89
1,2,4-Triazolthiol-(5)	52
Kalium-N-thiazolyl-(2)-dithiocarbaminat	94
Dikaliumcyaniminomethandithiolat	114
Dikalium-2-äthoxycarbonyl-2-cyanäthylen- dithiolat-(1,1)	126
Natrium-N,N-dimethyldithiocarbaminat	45

Aufgrund der in diesen kinetischen Tests getroffenen Auswahl wurden die so ermittelten Substanzen toxikologisch und auf ihre Antidot-Wirkung *in vivo* untersucht. Zusätzlich wurden in diese Untersuchungen noch Verbindungen einbezogen, die im chemo-kinetischen Test nicht geprüft werden konnten, da sie keine freie nucleophile SH-Gruppe besitzen. Als diese zusätzlichen Substanzen wurden solche ausgewählt, bei denen durch intrazelluläre Reduktion aus einer S-S-Gruppe diese freien nucleophilen SH-Gruppen entstehen.

Die toxikologischen Untersuchungen erfolgten an Mäusen. Es standen NMRI/Han Mäuse mit 23 - 26 g Körpergewicht zur Verfügung. Ermittelt wurde in an sich bekannter Weise die LD₅₀, die LD₅, die untere Grenze der LD₅ und die therapeutische Dosis. An Kollektiven von 8 - 10 Tieren wurden logarithmisch steigende Dosen der Testsubstanzen einmalig verabreicht, so daß die zu erwartenden Mortalitäten zwischen 10 und 90 % mit Intervallen von je 20 lagen. Die Tiere wurden über jeweils 30 Tage beobachtet. Die Dosiswirkungsrelation wurde graphisch in üblicher Weise nach Litchfield-Wilcoxon ermittelt.

Die Testsubstanzen wurden in Lösung injiziert (1 ml Tuberkulin Spritzen). Wegen der teilweisen Instabilität und der stark unterschiedlichen Lösungseigenschaften der untersuchten Verbindungen wurden die Injektionslösungen auf verschiedene Weise hergestellt. N,N-bis-(2-chloräthyl)-methylamin wurde in 0,2 M Phosphatpuffer vom pH 7,2 bei 0°C gelöst und aus eiskalter Lösung injiziert. L-Cystein wurde durch Zusatz von 2 n NaOH zur wässrigen Suspension in Lösung gebracht, mit 6 n HCl auf pH 7,2 zurückgestellt und dann mit Phosphatpuffer auf das berechnete Volumen aufgefüllt. Entsprechend wurden auch die Lösungen von L-Glutathion,

3,5-Dimercapto-isothiazol-4-carbonsäureamid, S-(2-aminoäthyl)-isothiuroniumdibromid und 1,3,4-Thiadiazoldithiol-(2,5) hergestellt.

Die übrigen Substanzen wurden zunächst in eben ausreichenden Mengen Dimethylsulfoxid gelöst, dann mit Wasser verdünnt und mit NaOH auf pH 7,2 eingestellt. Mit dem genannten Phosphatpuffer vom pH 7,2 wurde dann auf das gewünschte Volumen eingestellt. Die Konzentrationen wurden so berechnet, daß 0,2 ml der Lösungen zu injizieren waren.

Die folgende Tabelle II gibt die erhaltenen Toxizitätswerte an:

TABELLE II

Nr.	Substanz	LD ₅₀	LD ₅	untere Grenze der LD ₅	Therapeutische Dosis
1	N,N-Bis-(2-chloräthyl)methylamin-HCl	2,95	2,3	-	-
2	Cystamindihydrochlorid	405	363	224	203
3	Cysteaminhydrochlorid	483	396	263	238
4	L-Cysteinhydrochlorid	2399	1393	631	570
5	S-(2-Aminoäthyl)-isothiuroniumdibromid	529	458	316	286
6	1,3,4-Thiadiazol-dithiol-(2,5)	1387	887	519	470
7	1,2,4-Triazol-thiol-(3)	1400	851	550	500
8	3,3-Dimercapto-2-cyanacrylamid-Di-Na-Salz	796	532	247	300
9	3,5-Dimercapto-isothiazol-4-carbonsäureamid, Di-Na-Salz	1384	1227	733	680

Zur Bestimmung von Dot-Antidot-Effekten existieren 2 literaturbekannte Methoden. Die eine beruht darauf, daß etwa die LD₁₀₀ des Dots und eine feste Dosis des Antidots eingesetzt wird und daß die Überlebensrate gegenüber dem Kontrollversuch ohne Antidot ermittelt wird. Die zweite Methode beruht auf der Aktivitätsbestimmung durch Vergleich zweier Dosis-Wirkungs-Kurven. Der dabei erhaltene Dosisreduktionsfaktor (DRF) wird auch für quantitative Angaben der chemischen Strahlenschutzwirkung verwendet.

Aus der nachfolgenden Tabelle III gehen die Überlebensraten bei Dot-Antidot-Versuchen hervor. Es ist jeweils die Anzahl der nach 30 Tagen aus Kollektiven von je 12 Tieren noch lebenden Tiere angegeben. Als Dot wurde N,N-bis-(2-chloräthyl)-methylamin verwendet, und zwar in steigenden Mengen. Die Menge des Antidots dagegen war konstant. Aus der Tabelle III geht die Überlegenheit der erfindungsgemäßen Antidote 6 - 9 gegenüber den Vergleichssubstanzen 1 - 5 hervor. Es wurden jeweils die maximal tolerierbaren Dosen eingesetzt.

TABELLE III

Überlebensraten bei Dot-Antidot-Versuchen

Verabreichte Mengen an N,N-Bis-(2-chloräthyl)-methylamin in mg/kg

Nr.	Antidot	mg/kg	2,95 F=1	3,9 F=1,3	5,2 F=1,8	6,5 F=2,2	7,8 F=2,6	9,1 F=3,1
1	L-Glutathion	1000	-	12	0	0	0	0
2	Cysteaminhydrochlorid	238	-	7	3	1	2	0
3	Cystamindihydrochlorid	203	-	8	2	0	0	0
4	L-Cysteinhydrochlorid	570	-	11	11	6	1	1
5	S-(2-Aminoäthyl)-isothiuronium dibromid	286	-	11	8	6	0	0
6	1,3,4-Thiadiazolidithiol-(2,5)	470	12	12	10	9	6	6
7	1,2,4-Triazol-thiol-(3)	500	12	12	12	12	12	11
8	3,3-Dimercapto-2-cyanacrylamid, Di-Na-Salz	300	12	12	10	11	6	6
9	3,5-Dimercapto-isothiazol-4-carbonsäureamid	680	12	12	12	11	12	11

10.9.84 9/1816

2021453

Bei der Bestimmung des Dosisreduktionsfaktors wurde von der Annahme ausgegangen, daß ebenso wie *in vitro* auch *in vivo* eine stöchiometrisch verlaufende nucleophile Substitutionsreaktion zwischen Alkylans und Alkylandum stattfindet. Die folgende Tabelle IV enthält die sich aus den Quotienten der LD₅₀ Werte ergebenden Dosisreduktionsfaktoren und deren Vertrauensgrenzen bei konstanten molaren Dot-Antidot-Reaktionen innerhalb der einzelnen Versuchsreihen. Die Tabelle zeigt, daß die erfundungsgemäßen Antidote höhere Dosisreduktionsfaktoren aufweisen als z. B. die Vergleichssubstanzen Cysteaminhydrochlorid und L-Cystein-hydrochlorid.

TABELLE IV

Dosisreduktionsfaktoren (DRF) bei konstanten molaren Dot-Antidot-Reaktionen.

Nr.	Antidot	Molares Verhältnis Dot: Antidot	DRF	Vertrauens- grenzen
1	Cysteaminhydrochlorid	1 : 58	1,3	1,6/1,1
2	L-Cysteinhydrochlorid	1 : 116	1,7	2,1/1,4
3	S-(2-Aminoäthyl)-iso- thiuroniumdibromid	1 : 28	1,8	2,2/1,45
4	1,3,4-Thiadiazoldi- thiol-(2,5)	1 : 60	1,8	2,3/1,4
5	1,2,4-Triazolthiol-(3)	1 : 73	3,5	4,25/2,8
6	3,3-Dimercapto-2-cyan- acrylamid, Di-Na-Salz	1 : 30	2,1	2,7/1,6
7	3,5-Dimercaptoisothia- zol-4-Carbonsäureamid, Di-Na-Salz	1 : 46	2,8	3,6/2,2

Werden in den einzelnen Versuchsgruppen konstante Antidot-Dosen bei steigenden Dot-Dosierungen verabreicht, dann erhält man bei gleicher Auswertung die in Tabelle V angegebenen Dosisreduktionsfaktoren. Die den Berechnungen zugrundeliegenden Regressionsgeraden gehorchen dem Parallelitätskriterium von Litchfield und Wilcoxon.

TABELLE V

Dosisreduktionsfaktoren (DRF) bei konstanter Antidot- und steigender Dot-Dosierung.

Nr.	Antidot	Therapeutische Dosis	DRF
1	Cystamindihydrochlorid	203	1,4
2	L-Cysteinhydrochlorid	570	2,35
3	Cysteaminhydrochlorid	238	1,4
4	S-(2-Aminoäethyl)-iso-thiuroniumdibromid	286	1,95
5	1,3,4-Thiadiazoldithiol -(2,5)	470	2,8
6	1,2,4-Triazolthiol-(3)	500	4,2
7	3,3-Dimercapto-2-cyan-acrylamid, Di-Na-Salz	300	2,8
8	3,5-Dimercaptoisothiazol-4-carbonsäureamid, Di-Na-Salz	680	3,6

Aus diesen Werten ergibt sich eindeutig die Überlegenheit der Verbindungen 5 - 8, denn der Dosis-Reduktionsfaktor (DRF) ist das entscheidende Kriterium für die Antidot-Wirkung.

Bekanntermaßen bestehen ausgesprochene Parallelen zwischen Strahlenschutz und dem Schutz gegenüber Stickstofflostverbindungen, die sich auch hier wieder erweisen. Die Strahlenschutzwirkung gegen ionisierende Strahlen, insbesondere Röntgenstrahlen, wird im Tierversuch an Ratten und Mäusen getestet. Die Versuchsmethodik ist z. B. in Acta Chemica Scandinavica, Band 12, Seiten 1873 - 1886 (1958) beschrieben.

Die genannten Verbindungen können erfundungsgemäß im Gemisch mit festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Arzneimittelträgern als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägersubstanzen kommen solche organischen oder anorganischen Stoffe in Frage, die für die parenterale, enterale oder topikale Applikation geeignet sind und die mit den Verbindungen nicht in Reaktion treten, wie beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Polyäthylenglykole, Gelatine, Lactose, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline, Cholesterin. Zur parenteralen Applikation dienen insbesondere Lösungen, vorzugsweise wässrige oder ölige Lösungen, sowie Suspensionen oder Emulsionen. Für die enterale Applikation eignen sich Tabletten, Dragees, Sirupe, Säfte, Kapseln oder Suppositorien, für die topikale Anwendung Salben, Gele, Cremes, Sprays oder Puder. Die angegebenen Zubereitungen können gegebenenfalls sterilisiert oder mit Hilfsstoffen wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- oder Netzmitteln, Emulgatoren, Salzen zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und/oder Aromastoffen versetzt werden. Die Substanzen werden vorzugsweise in einer Dosierung von 0,5 bis 5 g pro Dosierungseinheit verabreicht.

Die Antidote werden insbesondere bei akuten Vergiftungen vorzugsweise als Injektionslösung verabreicht. Die Injektion kann i. v., i. m. oder auch i. p. erfolgen. In der Regel werden pro Dosierungseinheit 0,5 bis 4 g der Antidote eingesetzt; das Volumen der Dosierungseinheit liegt im allgemeinen zwischen 1 und 15 ml, vorzugsweise bei etwa 10 ml. In der Regel sind wässrige Zubereitungen bevorzugt. Es ist natürlich auch möglich, die Antidote in Ampullen mit lyophilisiertem Inhalt zur Verfügung zu stellen, wobei zweckmäßig eine zweite Ampulle mit dem geeigneten Lösungsmittel beigelegt wird.

Auch bei einer Anwendung als Mittel gegen Strahlenschutz kommt parenterale, orale oder topische Applikation in Frage. Bei einer prophylaktischen Behandlung kann die Dosis unter Umständen wesentlich niedriger gewählt werden als bei kurativer Anwendung.

Beispiel 1

Eine Lösung von 160 g 1,3,4-Thiadiazol-dithiol(2,5) in 950 ml 0,2 M Phosphatpuffer vom pH 7,2 wird durch Zugabe von 1 n NaOH auf pH 7,2 eingestellt. Mit destilliertem Wasser wird auf 1 l aufgefüllt. Mit dieser Lösung werden 100 Ampullen zu je 10 ml gefüllt und in üblicher Weise sterilisiert.

Beispiel 2

Analog Beispiel 1 werden Ampullen hergestellt, die in je 10 ml Lösung folgende Wirkstoffe enthalten:

- a) 1,2,4-Triazolthiol-(3) 1600 mg
- b) 3,3-Dimercapto-2-cyan-acrylamid, Di-Na-Salz 1000 mg
- c) 3,5-Dimercapto-isothiazol-4-carbonsäureamid, Di-Na-Salz 1500 mg
- e) Dikalium-2-äthoxycarbonyl-2-cyanäthylendi-thiolat-(1,1) 1600 mg
- f) Dikaliumcyaniminomethandithiolat 1600 mg
- g) Kalium-N-thiazolyl-(2)-dithiocarbaminat 1600 mg
- h) 1,2,4-Triazolthiol-5 1600 mg
- i) Natrium-N,N-dimethylthiocarbaminat 1800 mg

Beispiel 3

Folgende Bestandteile werden in an sich üblicher Weise zu einer Creme verarbeitet:

3,3-Dimercapto-2-cyan-acrylamid, Di-Na-Salz	5 %
Cetylalkohol	10,0 %
Paraffin, dickflüssig	3,0 %
Glycerinmonostearat	2,0 %

Propylenglykolmonostearat	2,0 %
Glycerin	2,0 %
feinstteilige Kieselsäure	0,1 %
Vaseline	30,0 %
Polyoxyäthylensorbitanmonopalmitat	10,0 %
γ -Hydroxybenzoësäurepropylester	0,1 %
Propylenglykol	3,0 %
Wasser	ad 100 %

In analoger Weise können auch die übrigen Wirksubstanzen zu Cremes verarbeitet werden.

Beispiel 4

Große Hartgelatine-Kapseln werden mit einer Mischung folgender Bestandteile gefüllt:

1,2,4-Triazolthiol-(3)	1 g
Talk	0,5g
Magnesiumstearat	0,05 g

Beispiel 5

180 g 3,5-Dimercapto-isothiazol-4-carbonsäureamid-Di-Na-Salz werden mit 50 g Kartoffelstärke gemischt. Die Mischung wird mit 7 g Glycerin und 30 g Äthylalkohol (90 %) durchfeuchtet. Die Masse wird mit Hilfe von 70 g wässrigem Gelatineschleim granuliert und nach dem Zumischen von 15 g Talk und 0,25 g Magnesiumstearat so zu Tabletten gepreßt, daß jeder Tablettenkern 1,8 g des Wirkstoffs enthält.

Patentansprüche

1. Antidote gegen N-Loste und Derivate und Mittel gegen ionisierende Strahlen, dadurch gekennzeichnet, daß sie als wirksamen Bestandteil mindestens eine der folgenden Verbindungen enthalten:
 - 1,3,4-Thiadiazol-dithiol-(2,5)
 - 1,2,4-Triazolthiol-(3)
 - 3,3-Dimercapto-2-cyan-acrylamid, Dinatriumsalz
 - 3,5-Dimercaptoisothiazol-4-carbonsäureamid, Dinatriumsalz
 - Dikalium-2-äthoxycarbonyl-2-cyanäthylendithiolat-(1,1)
 - Dikaliumcyaniminomethandithiolat
 - Kalium-N-thiazolyl-(2)-dithiocarbaminat
 - 1,2,4-Triazolthiol-5
 - Natrium-N,N-dimethyldithiocarbaminat
2. Antidot und Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es als wirksamen Bestandteil 1,2,4-Triazolthiol-(3) enthält.
3. Antidote und Mittel nach den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie als zur Injektion geeignete pharmazeutische Zubereitungen vorliegen.
4. Antidote und Mittel nach den Ansprüchen 1 - 3, dadurch gekennzeichnet, daß die wirksamen Bestandteile in einer Menge von 0,5 bis 5 g pro Dosierungseinheit enthalten sind.

This Page is inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT OR DRAWING
- BLURED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- GRAY SCALE DOCUMENTS
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- REPERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- OTHER: _____

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.
As rescanning documents *will not* correct images
problems checked, please do not report the
problems to the IFW Image Problem Mailbox**